

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : C07D 21/142, A61K 31/055

WO 97/33869

(11) International Publication Number:

(43) International Publication Date:

18 September 1997 (18.09.97)

(21) International Application Number: PCT/JP97/00769 (81) Designated States: CA, JP, KR, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(22) International Filing Date:

12 March 1997 (12.03.97)

(30) Priority Data:

96/2033

13 March 1996 (13.03.96)

ZA

Published

With International search report.
Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.

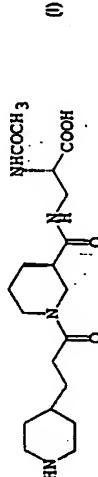
(71) Applicant (for all designated States except US): FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP/JP); 4-7, Deshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541 (JP).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): OHKUBO, Mitsuji (JP/JP); 5-45, Fushimida, Inagawa-cho, Kawabe-gun, Hyogo 666-02 (JP); TAKAHASHI, Fumio (JP/JP); 3-4-29, Hishirankai, Higashisaka-4-chi, Osaka 577 (JP); YAMADA, Toshi (JP/JP); 1-4-5, Alegawa, Asahi-ku, Osaka-shi, Osaka 535 (JP); KATO, Masayuki (JP/JP); 6-16-12, Otoro-oyezamacho, Nishikyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 610-11 (JP).

(74) Agent: SEKI, Hideo; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka Factory, 1-6, Kashima 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532 (JP).

(54) Title: N-(R)-1-(3-(4-Piperidyl)Propionyl)-3-Piperidylcarbonyl-2(S)-Acetylaminobeta-Alanine AS
FIBRINODER RECEPTOR ANTAGONIST



(57) Abstract

This invention relates to β -alanine derivative represented by formula (1), which is glycoprotein IIB/IIa antagonist, inhibitor of blood platelets aggregation and inhibitor of the binding of fibrinogen to blood platelets, to processes for the preparation thereof, to pharmaceutical composition comprising the same and to a method for the prevention and/or treatment of diseases indicated in the specification to a human being or an animal.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY
Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MK	Macao
AU	Australia	GN	Guinea	NB	Niger
BB	Barbados	GR	Greece	NL	Nicaragua
BE	Belgium	HU	Hungary	NO	Norway
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	IT	Italy	PL	Poland
BJ	Benin	JP	Japan	PT	Portugal
BR	Brazil	KR	Korea	RO	Romania
BY	Belarus	KG	Kyrgyz	RU	Russian Federation
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic	SD	Sweden
CF	(Central) African Republic	KR	Korea	SE	Sweden
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapore
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SV	Sweden
CM	Cameroun	LR	Liberia	SZ	Switzerland
CN	China	LT	Lithuania	TD	Chad
CS	Czech Republic	LJ	Luxembourg	TG	Togo
CZ	Czech Republic	LY	Larvia	TJ	Tajikistan
DE	Germany	MC	Monaco	TT	Trinidad and Tobago
DK	Denmark	MD	Republic of Moldova	UA	Ukraine
ES	Espana	MG	Madagascar	US	United States of America
FI	Finland	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistan
FR	France	GA	Gabon	VN	Viet Nam

1

DESCRIPTION

N-[*(R*)-1-*(3-(4-Piperidyl)Propionyl*]-3-Piperidylcarbonyl-2*(S*)-Acetylaminobeta-alanine as Fibrinogen Receptor Antagonist

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to β -alanine derivative. More particularly, it relates to β -alanine derivative which is glycoprotein IIb/IIIa antagonist, inhibitor of blood platelets aggregation and inhibitor of the binding of fibrinogen to blood platelets.

BACKGROUND ART

In European Patent Application No. 512,831 A1, there are disclosed fibrinogen receptor antagonists. In European Patent Application No. 445,796 A2, there are disclosed inhibitor of blood platelets aggregation.

DISCLOSURE OF INVENTION

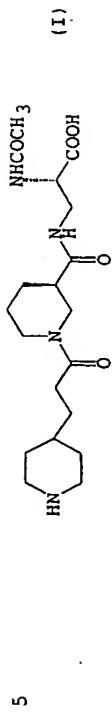
The present invention relates to β -alanine derivative. More particularly, it relates to β -alanine derivative which is glycoprotein IIb/IIIa antagonist and inhibitor of platelet aggregation, and useful as : a drug for the prevention and/or the treatment of diseases caused by thrombus formation such as arterial thrombosis; arterial sclerosis; ischemic heart diseases [e.g. angina pectoris (e.g. stable angina pectoris, unstable angina pectoris including imminent infarction, etc.), myocardial infarction (e.g. acute myocardial infarction, etc.), coronary thrombosis, etc.]; ischemic brain diseases [e.g. cerebral infarction (e.g. cerebral thrombosis (e.g. acute cerebral thrombosis, etc.), cerebral embolism, etc.), transient cerebral ischemia (e.g. transient ischemic attack, etc.), cerebrovascular spasm after cerebral hemorrhage (e.g. cerebrovascular spasm after subarachnoid hemorrhage, etc.), etc.];

2

pulmonary vascular diseases (e.g. pulmonary thrombosis, pulmonary embolism etc.); peripheral circulatory disorder [e.g. arteriosclerosis obliterans, thromboangiitis obliterans (i.e. Bürger's disease), Raynaud's disease, complication of diabetes mellitus (e.g. diabetic angiopathy, diabetic neuropathy, etc.), phlebothrombosis (e.g. deep vein thrombosis, etc.), etc.] or the like; a drug for the prevention and/or the treatment of restenosis and/or reocclusion such as restenosis and/or reocclusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), restenosis and/or reocclusion after the administration of thrombolytic drug (e.g. tissue plasminogen activator (TPA), etc.) or the like; a drug for the adjuvant therapy with thrombolytic drug (e.g. TPA, etc.) or anticoagulant (e.g. heparin, etc.); a drug for the prevention and/or the treatment of the thrombus formation in case of vascular surgery, valve replacement, extracorporeal circulation (e.g. surgery (e.g. open heart surgery, pump-oxygenator, etc.) hemodialysis, etc.), transplantation, or the like; a drug for the prevention and/or the treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombotic thrombocytopenia, essential thrombocythosis, inflammation (e.g. nephritis, etc.), immune diseases, or the like; a drug for inhibiting of metastasis; or the like.

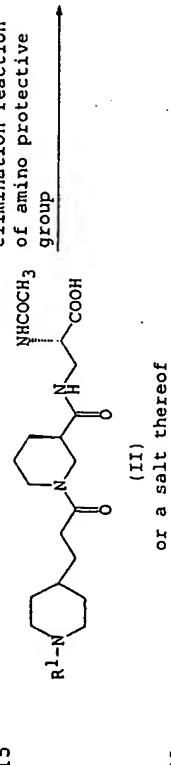
The β -alanine derivative of the present invention is expected to be useful as an inhibitor of cell adhesion and so is expected to be useful as a drug for the prevention and/or the treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC), thrombotic thrombocytopenia, essential thrombocythosis, inflammation (e.g. nephritis, etc.), immune diseases, or the like; a drug for inhibiting of metastasis; or the like.

The object β -alanine derivative of the present invention can be shown by the following formula (I):



10 The object compound (I) can be prepared by the
following processes.

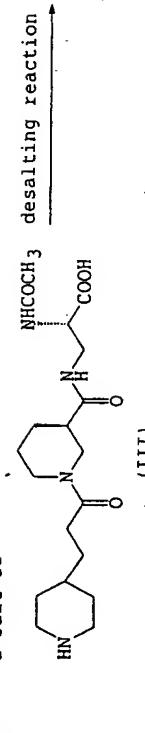
Process 1



or a salt thereof

81

Process 2



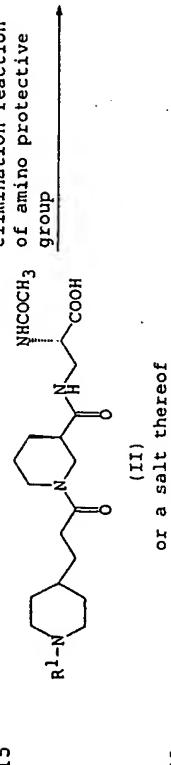
42

Chemical structure of compound (I): A piperazine ring substituted with a 4-(2-carboxyethyl)phenyl group and a 4-(2-carboxyethyl)piperazine group. The 4-(2-carboxyethyl)piperazine group is further substituted with a 4-(2-carboxyethyl)phenyl group.

wherein R₁ is amino protective group.

The object compound (I) can be prepared by the following processes.

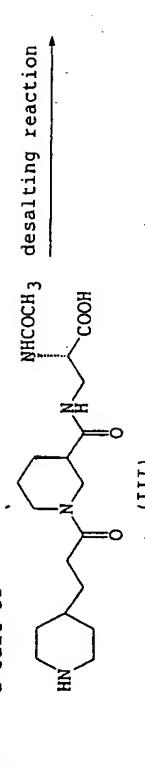
Process 1



or a salt thereof

81

Process 2



42

10

Suitable salt of the compounds (11) and (12) are non-pharmacaceutically acceptable salt such as conventional non-toxic salt and include a metal salt such as an alkali metal salt [e.g. sodium salt, potassium salt, etc.] and an alkaline earth metal salt [e.g. calcium salt, magnesium salt, etc.] an ammonium salt, an organic base salt [e.g. trimethylamine salt, triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt dicyclohexylamine salt, N,N-dibenzylethylenediamine salt, etc.], an organic acid addition salt [e.g. formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methanesulfonate, benzenesulfonate, toluenesulfonate, etc.], an inorganic acid addition salt [e.g. hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, sulfate, phosphate, etc.], a salt with an amino acid [e.g. arginine salt, aspartic acid salt, glutamic acid salt, etc.] and the like.

In the above and subsequent descriptions of the specification, suitable examples of the various definitions are explained in detail as follows:

The term "lower" is intended to mean 1 to 6 carbon atom(s), unless otherwise indicated.

5
to 20 carbon atoms "unless otherwise provided

Suitable "lower alkyl" may be straight or branched ones such as methyl, ethyl, isopropyl, propyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl or the like.

Suitable "amino protective group" may include acyl group as explained below, a conventional protecting group such as ar(lower)alkyl which may have 1 to 3 suitable substituent(s) (e.g. benzyl, phenethyl, 1-phenylethyl, benzhydryl, trityl, etc.), [5-(lower)alkyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl] (lower)alkyl [e.g. (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl, etc.] or the like; and the like.

15 Suitable "acyl group" and "acyl" may include
aliphatic acyl, aromatic acyl, arylaliphatic acyl
heterocyclic-aliphatic acyl derived from carboxylic
carboxic acid, carbamic acid, sulfonic acid, and the
16
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
60
64
68
72
76
80
84
88
92
96
100
104
108
112
116
120
124
128
132
136
140
144
148
152
156
160
164
168
172
176
180
184
188
192
196
200
204
208
212
216
220
224
228
232
236
240
244
248
252
256
260
264
268
272
276
280
284
288
292
296
300
304
308
312
316
320
324
328
332
336
340
344
348
352
356
360
364
368
372
376
380
384
388
392
396
400
404
408
412
416
420
424
428
432
436
440
444
448
452
456
460
464
468
472
476
480
484
488
492
496
500
504
508
512
516
520
524
528
532
536
540
544
548
552
556
560
564
568
572
576
580
584
588
592
596
600
604
608
612
616
620
624
628
632
636
640
644
648
652
656
660
664
668
672
676
680
684
688
692
696
700
704
708
712
716
720
724
728
732
736
740
744
748
752
756
760
764
768
772
776
780
784
788
792
796
800
804
808
812
816
820
824
828
832
836
840
844
848
852
856
860
864
868
872
876
880
884
888
892
896
900
904
908
912
916
920
924
928
932
936
940
944
948
952
956
960
964
968
972
976
980
984
988
992
996
1000
1004
1008
1012
1016
1020
1024
1028
1032
1036
1040
1044
1048
1052
1056
1060
1064
1068
1072
1076
1080
1084
1088
1092
1096
1100
1104
1108
1112
1116
1120
1124
1128
1132
1136
1140
1144
1148
1152
1156
1160
1164
1168
1172
1176
1180
1184
1188
1192
1196
1200
1204
1208
1212
1216
1220
1224
1228
1232
1236
1240
1244
1248
1252
1256
1260
1264
1268
1272
1276
1280
1284
1288
1292
1296
1300
1304
1308
1312
1316
1320
1324
1328
1332
1336
1340
1344
1348
1352
1356
1360
1364
1368
1372
1376
1380
1384
1388
1392
1396
1400
1404
1408
1412
1416
1420
1424
1428
1432
1436
1440
1444
1448
1452
1456
1460
1464
1468
1472
1476
1480
1484
1488
1492
1496
1500
1504
1508
1512
1516
1520
1524
1528
1532
1536
1540
1544
1548
1552
1556
1560
1564
1568
1572
1576
1580
1584
1588
1592
1596
1600
1604
1608
1612
1616
1620
1624
1628
1632
1636
1640
1644
1648
1652
1656
1660
1664
1668
1672
1676
1680
1684
1688
1692
1696
1700
1704
1708
1712
1716
1720
1724
1728
1732
1736
1740
1744
1748
1752
1756
1760
1764
1768
1772
1776
1780
1784
1788
1792
1796
1800
1804
1808
1812
1816
1820
1824
1828
1832
1836
1840
1844
1848
1852
1856
1860
1864
1868
1872
1876
1880
1884
1888
1892
1896
1900
1904
1908
1912
1916
1920
1924
1928
1932
1936
1940
1944
1948
1952
1956
1960
1964
1968
1972
1976
1980
1984
1988
1992
1996
2000
2004
2008
2012
2016
2020
2024
2028
2032
2036
2040
2044
2048
2052
2056
2060
2064
2068
2072
2076
2080
2084
2088
2092
2096
2100
2104
2108
2112
2116
2120
2124
2128
2132
2136
2140
2144
2148
2152
2156
2160
2164
2168
2172
2176
2180
2184
2188
2192
2196
2200
2204
2208
2212
2216
2220
2224
2228
2232
2236
2240
2244
2248
2252
2256
2260
2264
2268
2272
2276
2280
2284
2288
2292
2296
2300
2304
2308
2312
2316
2320
2324
2328
2332
2336
2340
2344
2348
2352
2356
2360
2364
2368
2372
2376
2380
2384
2388
2392
2396
2400
2404
2408
2412
2416
2420
2424
2428
2432
2436
2440
2444
2448
2452
2456
2460
2464
2468
2472
2476
2480
2484
2488
2492
2496
2500
2504
2508
2512
2516
2520
2524
2528
2532
2536
2540
2544
2548
2552
2556
2560
2564
2568
2572
2576
2580
2584
2588
2592
2596
2600
2604
2608
2612
2616
2620
2624
2628
2632
2636
2640
2644
2648
2652
2656
2660
2664
2668
2672
2676
2680
2684
2688
2692
2696
2700
2704
2708
2712
2716
2720
2724
2728
2732
2736
2740
2744
2748
2752
2756
2760
2764
2768
2772
2776
2780
2784
2788
2792
2796
2800
2804
2808
2812
2816
2820
2824
2828
2832
2836
2840
2844
2848
2852
2856
2860
2864
2868
2872
2876
2880
2884
2888
2892
2896
2900
2904
2908
2912
2916
2920
2924
2928
2932
2936
2940
2944
2948
2952
2956
2960
2964
2968
2972
2976
2980
2984
2988
2992
2996
3000
3004
3008
3012
3016
3020
3024
3028
3032
3036
3040
3044
3048
3052
3056
3060
3064
3068
3072
3076
3080
3084
3088
3092
3096
3100
3104
3108
3112
3116
3120
3124
3128
3132
3136
3140
3144
3148
3152
3156
3160
3164
3168
3172
3176
3180
3184
3188
3192
3196
3200
3204
3208
3212
3216
3220
3224
3228
3232
3236
3240
3244
3248
3252
3256
3260
3264
3268
3272
3276
3280
3284
3288
3292
3296
3300
3304
3308
3312
3316
3320
3324
3328
3332
3336
3340
3344
3348
3352
3356
3360
3364
3368
3372
3376
3380
3384
3388
3392
3396
3400
3404
3408
3412
3416
3420
3424
3428
3432
3436
3440
3444
3448
3452
3456
3460
3464
3468
3472
3476
3480
3484
3488
3492
3496
3500
3504
3508
3512
3516
3520
3524
3528
3532
3536
3540
3544
3548
3552
3556
3560
3564
3568
3572
3576
3580
3584
3588
3592
3596
3600
3604
3608
3612
3616
3620
3624
3628
3632
3636
3640
3644
3648
3652
3656
3660
3664
3668
3672
3676
3680
3684
3688
3692
3696
3700
3704
3708
3712
3716
3720
3724
3728
3732
3736
3740
3744
3748
3752
3756
3760
3764
3768
3772
3776
3780
3784
3788
3792
3796
3800
3804
3808
3812
3816
3820
3824
3828
3832
3836
3840
3844
3848
3852
3856
3860
3864
3868
3872
3876
3880
3884
3888
3892
3896
3900
3904
3908
3912
3916
3920
3924
3928
3932
3936
3940
3944
3948
3952
3956
3960
3964
3968
3972
3976
3980
3984
3988
3992
3996
4000
4004
4008
4012
4016
4020
4024
4028
4032
4036
4040
4044
4048
4052
4056
4060
4064
4068
4072
4076
4080
4084
4088
4092
4096
4100
4104
4108
4112
4116
4120
4124
4128
4132
4136
4140
4144
4148
4152
4156
4160
4164
4168
4172
4176
4180
4184
4188
4192
4196
4200
4204
4208
4212
4216
4220
4224
4228
4232
4236
4240
4244
4248
4252
4256
4260
4264
4268
4272
4276
4280
4284
4288
4292
4296
4300
4304
4308
4312
4316
4320
4324
4328
4332
4336
4340
4344
4348
4352
4356
4360
4364
4368
4372
4376
4380
4384
4388
4392
4396
4400
4404
4408
4412
4416
4420
4424
4428
4432
4436
4440
4444
4448
4452
4456
4460
4464
4468
4472
4476
4480
4484
4488
4492
4496
4500
4504
4508
4512
4516
4520
4524
4528
4532
4536
4540
4544
4548
4552
4556
4560
4564
4568
4572
4576
4580
4584
4588
4592
4596
4600
4604
4608
4612
4616
4620
4624
4628
4632
4636
4640
4644
4648
4652
4656
4660
4664
4668
4672
4676
4680
4684
4688
4692
4696
4700
4704
4708
4712
4716
4720
4724
4728
4732
4736
4740
4744
4748
4752
4756
4760
4764
4768
4772
4776
4780
4784
4788
4792
4796
4800
4804
4808
4812
4816
4820
4824
4828
4832
4836
4840
4844
4848
4852
4856
4860
4864
4868
4872
4876
4880
4884
4888
4892
4896
4900
4904
4908
4912
4916
4920
4924
4928
4932
4936
4940
4944
4948
4952
4956
4960
4964
4968
4972
4976
4980
4984
4988
4992
4996
5000
5004
5008
5012
5016
5020
5024
5028
5032
5036
5040
5044
5048
5052
5056
5060
5064
5068
5072
5076
5080
5084
5088
5092
5096
5100
5104
5108
5112
5116
5120
5124
5128
5132
5136
5140
5144
5148
5152
5156
5160
5164
5168
5172
5176
5180
5184
5188
5192
5196
5200
5204
5208
5212
5216
5220
5224
5228
5232
5236
5240
5244
5248
5252
5256
5260
5264
5268
5272
5276
5280
5284
5288
5292
5296
5300
5304
5308
5312
5316
5320
5324
5328
5332
5336
5340
5344
5348
5352
5356
5360
5364
5368
5372
5376
5380
5384
5388
5392
5396
5400
5404
5408
5412
5416
5420
5424
5428
5432
5436
5440
5444
5448
5452
5456
5460
5464
5468
5472
5476
5480
5484
5488
5492
5496
5500
5504
5508
5512
5516
5520
5524
5528
5532
5536
5540
5544
5548
5552
5556
5560
5564
5568
5572
5576
5580
5584
5588
5592
5596
5600
5604
5608
5612
5616
5620
5624
5628
5632
5636
5640
5644
5648
5652
5656
5660
5664
5668
5672
5676
5680
5684
5688
5692
5696
5700
5704
5708
5712
5716
5720
5724
5728
5732
5736
5740
5744
5748
5752
5756
5760
5764
5768
5772
5776
5780
5784
5788
5792
5796
5800
5804
5808
5812
5816
5820
5824
5828
5832
5836
5840
5844
5848
5852
5856
5860
5864
5868
5872
5876
5880
5884
5888
5892
5896
5900
5904
5908
5912
5916
5920
5924
5928
5932
5936
5940
5944
5948
5952
5956
5960
5964
5968
5972
5976
5980
5984
5988
5992
5996
6000
6004
6008
6012
6016
6020
6024
6028
6032
6036
6040
6044
6048
6052
6056
6060
6064
6068
6072
6076
6080
6084
6088
6092
6096
6100
6104
6108
6112
6116
6120
6124
6128
6132
6136
6140
6144
6148
6152
6156
6160
6164
6168
6172
6176
6180
6184
6188
6192
6196
6200
6204
6208
6212
6216
6220
6224
6228
6232
6236
6240
6244
6248
6252
6256
6260
6264
6268
6272
6276
6280
6284
6288
6292
6296
6300
6304
6308
6312
6316
6320
6324
6328
6332
6336
6340
6344
6348
6352
6356
6360
6364
6368
6372
6376
6380
6384
6388
6392
6396
6400
6404
6408
6412
6416
6420
6424
6428
6432
6436
6440
6444
6448
6452
6456
6460
6464
6468
6472
6476
6480
6484
6488
6492
6496
6500
6504
6508
6512
6516
6520
6524
6528
6532
6536
6540
6544
6548
6552
6556
6560
6564
6568
6572
6576
6580
6584
6588
6592
6596
6600
6604
6608
6612
6616
6620
6624
6628
6632
6636
6640
6644
6648
6652
6656
6660
6664
6668
6672
6676
6680
6684
6688
6692
6696
6700
6704
6708
6712
6716
6720
6724
6728
6732
6736
6740
6744
6748
6752
6756
6760
6764
6768
6772
6776
6780
6784
6788
6792
6796
6800
6804
6808
6812
6816
6820
6824
6828
6832
6836
6840
6844
6848
6852
6856
6860
6864
6868
6872
6876
6880
6884
6888
6892
6896
6900
6904
6908
6912
6916
6920
6924
6928
6932
6936
6940
6944
6948
6952
6956
6960
6964
6968
6972
6976
6980
6984
6988
6992
6996
7000
7004
7008
7012
7016
7020
7024
7028
7032
7036
7040
7044
7048
7052
7056
7060
7064
7068
7072
7076
7080
7084
7088
7092
7096
7100
7104
7108
7112
7116
7120
7124
7128
7132
7136
7140
7144
7148
7152
7156
7160
7164
7168
7172
7176
7180
7184
7188
7192
7196
7200
7204
7208
7212
7216
7220
7224
7228
7232
7236
7240
7244
7248
7252
7256
7260
7264
7268
7272
7276
7280
7284
7288
7292
7296
7300
7304
7308
7312
7316
7320
7324
7328
7332
7336
7340
7344
7348
7352
7356
7360
7364
7368
7372
7376
7380
7384
7388
7392
7396
7400
7404
7408
7412
7416
7420
7424
7428
7432
7436
7440
7444
7448
7452
7456
7460
7464
7468
7472
7476
7480
7484
7488
7492
7496
7500
7504
7508
7512
7516
7520
7524
7528
7532
7536
7540
7544
7548
7552
7556
7560
7564
7568
7572
7576
7580
7584
7588
7592
7596
7600
7604
7608
7612
7616
7620
7624
7628
7632
7636
7640
7644
7648
7652
7656
7660
7664
7668
7672
7676
7680
7684
7688
7692
7696
7700
7704
7708
7712
7716
7720
7724
7728
7732
7736
7740
7744
7748
7752
7756
7760
7764
7768
7772
7776
7780
7784
7788
7792
7796
7800
7804
7808
7812
7816
7820
7824
7828
7832
7836
7840
7844
7848
7852
7856
7860
7864
7868
7872
7876
7880
7884
7888
7892
7896
7900
7904
7908
7912
7916
7920
7924
7928
7932
7936
7940
7944
7948
7952
7956
7960
7964
7968
7972
7976
7980
7984
7988
7992
7996
8000
8004
8008
8012
8016
8020
8024
8028
8032
8036
8040
8044
8048
8052
8056
8060
8064
8068
8072
8076
8080
8084
8088
8092
8096
8100
8104
8108
8112
8116
8120
8124
8128
8132
8136
8140
8144
8148
8152
8156
8160
8164
8168
8172
8176
8180
8184
8188
8192
8196
8200
8204
8208
8212
8216
8220
8224
8228
8232
8236
8240
8244
8248
8252
8256
8260
8264
8268
8272
8276
8280
8284
8288
8292
8296
8300
8304
8308
8312
8316
8320
8324
8328
8332
8336
8340
8344
8348
8352
8356
8360
8364
8368
8372
8376
8380
8

aliphatic acyl such as lower or higher alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propanoyl, butanoyl, 2-methylpropanoyl, pentanoyl, 2,2-dimethylpropanoyl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, nonanoyl, decanoyl, undecanoyl, dodecanoyl, tridecanoyl, tetradecanoyl, pentadecanoyl, hexadecanoyl, heptadecanoyl, octadecanoyl, nonadecanoyl, icosanoyl, etc.); lower or higher alkoxy carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, t-pentyloxycarbonyl, heptyloxycarbonyl, etc.); lower or higher alkylsulfonyl (e.g., methylsulfonyl, ethylsulfonyl, etc.); lower or higher alkoxy sulfonyl (e.g., methoxysulfonyl, 10 25

ethoxysulfonyl, etc.); or the like;	aromatic acyl such as	aroyl (e.g., benzoyl, toluoyl, naphthoyl, etc.);	ar (lower) alkanoyl [e.g., phenyl (C ₁ –C ₆) alkanoyl (e.g.,	phenylacetyl, phenylpropanoyl, phenylbutanoyl,	phenylisobutanoyl, phenylpentanoyl, phenylhexanoyl, etc.),	naphthyl (C ₁ –C ₆) alkanoyl (e.g., naphthylacetyl,	naphthylpropanoyl, naphthylbutanoyl, etc.), etc.];
5	ar (lower) alkenoyl [e.g., phenyl (C ₃ –C ₆) alkenoyl (e.g.,	phenylpropenoyl, phenylbutenoyl, phenylmethacryloyl,	phenylpentenoyl, phenylhexenoyl, etc.), naphthyl (C ₃ –C ₆) –	alkenoyl (e.g., naphthylpropenoyl, naphthylbutenoyl,	etc.), etc.];	ar (lower) alkoxycarbonyl [e.g., phenyl (C ₁ –C ₆) –	alkoxycarbonyl (e.g., benzoyloxycarbonyl, etc.), etc.];
10	aryloxycarbonyl (e.g., phenoxycarbonyl,	naphthyoxy carbonyl, etc.);	aryloxy (lower) alkanoyl (e.g., phenoxyacetyl,	phenoxypropionyl, etc.);	arylcarbamoyl (e.g., phenylcarbamoyl, etc.);	arylthiocarbamoyl (e.g., phenylthiocarbamoyl, etc.);	arylglyoxyloyl (e.g., phenylglyoxyloyl,
15	arylhomoxyloyl, etc.);	naphthylglyoxyloyl, etc.);	arylsulfonyl which may have 1 to 4 lower alkyl (e.g.,	phenylsulfonyl, p-tolylsulfonyl, etc.); or the like;	heterocyclic acyl such as	heterocyclic carbonyl;	heterocyclic (lower) alkanoyl (e.g., heterocyclicacetyl,
20	heterocyclicpropanoyl, heterocyclicbutanoyl,	heterocyclicpentanoyl, heterocyclichexanoyl, etc.);	heterocyclic(lower) alkenoyl (e.g., heterocyclicpropenoyl,	heterocyclicbutenoyl, etc.);	heterocyclichexenoyl, etc.);	heterocyclicglyoxyloyl; or the like; and the like.	Suitable "heterocyclic moiety" in the terms
25	heterocyclic (lower) alkanoyl (e.g., heterocyclicpentenoyl,	heterocyclicpropanoyl, heterocyclicbutanoyl,	heterocyclicpentanoyl, heterocyclichexanoyl, etc.);	heterocyclic(lower) alkenoyl (e.g., heterocyclicpropenoyl,	heterocyclicbutenoyl, etc.);	heterocyclichexenoyl, etc.);	heterocyclicglyoxyloyl; or the like; and the like.
30	heterocyclic (lower) alkanoyl (e.g., heterocyclicpentenoyl,	heterocyclicpropanoyl, heterocyclicbutanoyl,	heterocyclicpentanoyl, heterocyclichexanoyl, etc.);	heterocyclic(lower) alkenoyl (e.g., heterocyclicpropenoyl,	heterocyclicbutenoyl, etc.);	heterocyclichexenoyl, etc.);	heterocyclicglyoxyloyl; or the like; and the like.

7

"heterocyclic carbonyl", "heterocyclic(lower)alkyl", "heterocyclic(lower)alkenyl" and "heterocyclicglyoxyloyl" as mentioned above, and "heterocyclic group" mean saturated or unsaturated monocyclic or polycyclic heterocyclic group containing at least one hetero-atom such as an oxygen, sulfur, nitrogen atom and the like, in which the preferable heterocyclic group may be heterocyclic group such as

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, etc.), tetrazolyl (e.g., 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl, etc.), etc.;

saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, etc.;

unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, indolyl, isoindolyl, indolinyl, indolizinyl, benzimidazolyl, quinolyl, dihydroquinolyl, isoquinolinyl, indazolyl, quinoxalinyl, dihydroquinoxalinyl, benzotriazolyl, etc.;

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, oxazolyl, isoazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.), etc.;

saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, morpholinyl, sydnonyl, etc.;

8

unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, etc.;

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl (e.g., 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, etc.), dihydrothiazinyl, etc.;

saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, thiazolidinyl, etc.;

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, thiazolidinyl, etc.;

unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, etc.;

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing an oxygen atom, for example, furyl, etc.;

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing an oxygen atom and 1 to 2 sulfur atom(s), for example, dihydrooxathienyl, etc.;

unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 2 sulfur atom(s), for example, benzothienyl, benzodithienyl, etc.;

unsaturated condensed heterocyclic group containing an oxygen atom and 1 to 2 sulfur atom(s), for example, benzoxathienyl, etc.;

The acyl moiety as mentioned above may have one to

"heterocyclic carbonyl", "heterocyclic(lower)alkyl",

as mentioned above, and "heterocyclic group" mean saturated or unsaturated monocyclic or polycyclic heterocyclic group containing at least one hetero-atom such as an oxygen, sulfur, nitrogen atom and the like, in which the preferable heterocyclic group may be heterocyclic group such as

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, pyrrolyl, pyrrolinyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazolyl (e.g., 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,3-triazolyl, 2H-1,2,3-triazolyl, etc.), tetrazolyl (e.g., 1H-tetrazolyl, 2H-tetrazolyl, etc.), etc.;

saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, etc.;

unsaturated condensed heterocyclic group containing 1 to 4 nitrogen atom(s), for example, indolyl, isoindolyl, indolinyl, indolizinyl, benzimidazolyl, quinolyl, dihydroquinolyl, isoquinolinyl, indazolyl, quinoxalinyl, dihydroquinoxalinyl, benzotriazolyl, etc.;

unsaturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, oxazolyl, isoazolyl, oxadiazolyl (e.g., 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, etc.), etc.;

saturated 3 to 8-membered (more preferably 5 or 6-membered) heteromonocyclic group containing 1 to 2 oxygen atom(s) and 1 to 3 nitrogen atom(s), for example, morpholinyl, sydnonyl, etc.;

9

ten, same or different, suitable substituent(s) such as lower alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, etc.); lower alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy, etc.); lower alkylthio (e.g., methylthio, ethylthio, etc.); lower alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino, propylamino, etc.); cyclo(lower)alkyl [e.g., cyclo(C₃-C₆)alkyl (e.g., cyclopentyl, cyclohexyl, etc.)]; cyclo(lower)alkenyl [e.g. cyclo(C₃-C₆)alkenyl (e.g., cyclohexenyl, cyclohexadienyl, etc.); halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine); amino; amino protective group as mentioned above; hydroxy; protected hydroxy as mentioned below; cyano; nitro; carboxy; protected carboxy; sulfo; sulfamoyl; imino; oxo; amino(lower)alkyl (e.g., aminomethyl, aminoethyl, etc.); carbamoyloxy; hydroxy(lower)alkyl (e.g., hydroxymethyl, 1 or 2-hydroxyethyl, 1 or 2 or 3-hydroxypropyl, etc.), or the like.

Suitable "protected hydroxy" may include acyl as mentioned above, phenyl(lower)alkyl which may have one or more suitable substituent(s) (e.g., benzyl, 4-methoxybenzyl, trityl, etc.), trisubstituted silyl [e.g., tri(lower)alkylsilyl (e.g., trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, etc.), etc.], tetrahydropyranyl and the like.

The more preferred example of "amino protective group" may be lower alkoxy carbonyl or ar(lower)alkoxycarbonyl and the most preferred one may be t-butoxycarbonyl or benzoyloxycarbonyl.

30

Process 1

The object compound (I) can be prepared by subjecting a compound (II) or a salt thereof to elimination reaction of amino protective group.

10

This reaction is carried out in accordance with a conventional method such as hydrolysis, reduction or the like.

The hydrolysis is preferably carried out in the presence of a base or an acid including Lewis acid.

Suitable base may include an inorganic base and an organic base such as an alkali metal [e.g. sodium, potassium, etc.], an alkaline earth metal [e.g. magnesium, calcium, etc.], the hydroxide or carbonate or bicarbonate thereof, trialkylamine [e.g. trimethylamine, triethylamine, etc.], picoline, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, or the like.

Suitable acid may include an organic acid [e.g. formic acid, acetic acid, propionic acid, trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.] and an inorganic acid [e.g. hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, hydrogen chloride, hydrogen bromide, etc.].

The elimination using Lewis acid such as trihaloacetic acid [e.g. trichloroacetic acid, trifluoroacetic acid, etc.] or the like is preferably carried out in the presence of cation trapping agents [e.g. anisole, phenol, etc.].

The reaction is usually carried out in a solvent such as water, an alcohol [e.g. methanol, ethanol, etc.], methylene chloride, tetrahydrofuran, a mixture thereof or any other solvent which does not adversely influence the reaction. A liquid base or acid can be also used as the solvent. The reaction temperature is not critical and the reaction is usually carried out under cooling to warming.

The reduction method applicable for the elimination reaction may include chemical reduction and catalytic reduction are a combination of metal [e.g. tin, zinc, iron, etc.] or metallic compound [e.g. chromium chloride,

35

11

chromium acetate, etc.]) and an organic or inorganic acid [e.g. formic acid, acetic acid, propionic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, hydrochloric acid, hydrobromic acid, etc.].

5 Suitable catalysts to be used in catalytic reduction are conventional ones such as platinum catalysts [e.g. platinum plate, spongy platinum, platinum black, colloidal platinum, platinum oxide, platinum wire, etc.], palladium catalysts [e.g. spongy palladium, palladium black, palladium oxide, palladium on carbon, colloidal palladium; palladium on barium sulfate, palladium on barium carbonate, etc.], nickel catalysts [e.g. reduced nickel, nickel oxide, Raney nickel, etc.], cobalt catalysts [e.g. reduced cobalt, Raney cobalt, etc.], iron catalysts [e.g. reduced iron, Raney iron, etc.], copper catalysts [e.g. reduced copper, Raney copper, Ullman copper, etc.] and the like.

The reduction is usually carried out in a conventional solvent which does not adversely influence the reaction such as water, methanol, ethanol, propanol, N,N-dimethylformamide, or a mixture thereof. Additionally, in case that the above-mentioned acids to be used in chemical reduction are in liquid, they can also be used as a solvent. Further, a suitable solvent to be used in catalytic reduction may be the above-mentioned solvent, and other conventional solvent such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, etc., or a mixture thereof. The reaction temperature of this reduction is not critical and the reaction is usually carried out under cooling to warming.

30

Test Method

Washed human platelets were prepared from platelet-rich plasma by gel filtration. The washed platelets were activated with 20 μ M ADP for 10 minutes and then fixed for 30 minutes with 0.8% paraformaldehyde. The platelets were then washed by centrifugation and suspended in HEPES-

12

Process 2

The object compound (I) can be prepared by subjecting a compound (III) to desalting reaction. This reaction is carried out in accordance with a conventional method such as neutralization, recrystallization, desalting resin column chromatography, or the like.

5 The compounds obtained by the above Processes 1 and 2 can be isolated and purified by a conventional method such as pulverization, recrystallization, column-chromatography, reprecipitation, or the like.

10 The object compound (I) may include solvated compound [e.g., enclosure compound (e.g., hydrate, etc.)].

15 The object compound (I) is crystalline, and so it is stable and easy to handle.

20 Now in order to show the utility of the object compound (I), some pharmacological test data of the compound (I) of the present invention are shown in the following.

25 Test 1 : Fibrinogen binding to platelets
Test Compound
the compound of Example 1

30 Test Method
Washed human platelets were prepared from platelet-rich plasma by gel filtration. The washed platelets were activated with 20 μ M ADP for 10 minutes and then fixed for 30 minutes with 0.8% paraformaldehyde. The platelets were then washed by centrifugation and suspended in HEPES-

When the object compound (I) thus obtained is in a salt form, it can be converted into a free form in a conventional manner.

13

Tyrodes buffer containing 2 mM CaCl₂ and 1 mM MgCl₂. 350 µl of platelets were incubated at a final concentration of 2 x 10⁸/ml with 10 µg/ml FITC-fibrinogen and test compound. The reaction was left for 30 minutes at room temperature. The FITC fluorescence of bound fibrinogen was measured by using a FACS can flow cytometer.

10 Specific binding was calculated by subtracting the binding in the presence of 50-fold excess unlabeled fibrinogen. Result was expressed at IC₅₀ value, i.e. dose required to inhibit the binding by 50%.

15 Test Result

Test Compound	IC ₅₀
(1)	1.6 x 10 ⁻⁸

20 The pharmaceutical composition of the present invention can be used in the form of a pharmaceutical preparation, for example, in solid, semisolid or liquid form, which contains the object compound (I), as an active ingredient in admixture with an organic or inorganic carrier or excipient suitable for rectal, pulmonary (nasal or buccal inhalation), nasal, ocular, external (topical), oral or parenteral (including subcutaneous, intravenous and intramuscular) administrations or insufflation.

25 The active ingredient may be compounded, for example, with the usual non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers for tablets, pellets, troches, capsules, suppositories, creams, ointments, aerosols, powders for insufflation, solutions, emulsions, suspensions, and any

other form suitable for use. And, if necessary, in addition, auxiliary, stabilizing, thickening and coloring agents and perfumes may be used.

5 The object compound (I) is included in the pharmaceutical composition in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of the diseases.

10 The pharmaceutical composition of the present invention can be manufactured by the conventional method in this field of the art. If necessary, the technique generally used in this field of the art for improving the bioavailability of a drug can be applied to the pharmaceutical composition of the present invention.

15 For applying the composition to a human being or an animal, it is preferable to apply it by intravenous (including i.v. infusion), intramuscular, pulmonary, or oral administration, or insufflation including aerosols from metered dose inhalator, nebulizer or dry powder inhalator.

20 While the dosage of therapeutically effective amount of the object compound (I) varies from and also depends upon the age and condition of each individual patient to be treated, in the case of intravenous administration, a daily dose of 0.001-100 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal, in the case of intramuscular administration, a daily dose of 0.001-100 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal, in case of oral administration, a daily dose of 0.001-200 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal in generally given for the prevention and/or the treatment of aforesaid diseases in a

14

other form suitable for use. And, if necessary, in addition, auxiliary, stabilizing, thickening and coloring agents and perfumes may be used.

5 The object compound (I) is included in the pharmaceutical composition in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of the diseases.

10 The pharmaceutical composition of the present invention can be manufactured by the conventional method in this field of the art. If necessary, the technique generally used in this field of the art for improving the bioavailability of a drug can be applied to the pharmaceutical composition of the present invention.

15 For applying the composition to a human being or an animal, it is preferable to apply it by intravenous (including i.v. infusion), intramuscular, pulmonary, or oral administration, or insufflation including aerosols from metered dose inhalator, nebulizer or dry powder inhalator.

20 While the dosage of therapeutically effective amount of the object compound (I) varies from and also depends upon the age and condition of each individual patient to be treated, in the case of intravenous administration, a daily dose of 0.001-100 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal, in the case of intramuscular administration, a daily dose of 0.001-100 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal, in case of oral administration, a daily dose of 0.001-200 mg of the object compound (I) per kg weight of a human being or an animal in generally given for the prevention and/or the treatment of aforesaid diseases in a

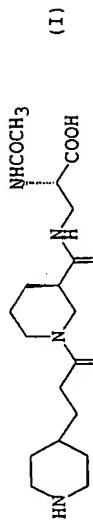
35

human being or an animal.

15

The following Example is given for the purpose of illustrating the present invention in more detail.

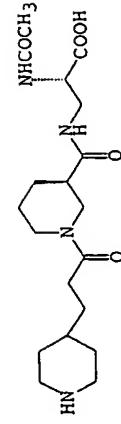
5 1. A compound of the formula (I) :



10 N-[(R)-1-(3-(4-piperidyl)propionyl-3-piperidylcarbonyl)-2(S)-acetyl]amino- β -alanine (0.34 g, 91.0%) as white crystal.

15 IR (KBr pellet) : 2943, 2882, 1608 cm⁻¹
¹H NMR (D₂O, δ) : 1.31-1.88 (8H, m), 1.94-2.03 (4H, m), 2.03 (3H, s), 2.39-2.54 (3H, m), 2.80-3.05 (3H, m), 3.19-3.48 (5H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.81-3.95 (1H, m), 4.18-4.34 (1H, m), 4.35-4.41 (1H, m)

20 Elemental Analysis Calcd. for C₁₉H₃₂N₄O₅·1.6H₂O :
 C 53.66, H 8.34, N 13.17
 Found : C 53.63, H 8.56, N 13.03



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Item 4 Application No
PCT/JP 97/00769

Category C1 (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Claim or document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95/25091 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 21 September 1995 see claim 1; example 8	1-6
Y	WO 95/11228 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 27 April 1995 * entire document *	1-6
Y	BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 20, 1996, pages 2371-2376, XP000572065 W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Solid-phase parallel synthesis applied to lead optimization: discovery of potent analogues of the GPIb/IIa antagonist RMJ-50042" * compound of formula 1, 17, 18 * see table 1	1-6

1-6

J. MED. CHEM.,
vol. 38, no. 10, 1995,
pages 1582-1592, XP0005722765
W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Design and
Evaluation of Nonpeptide Fibrinogen
gamma-Chain Based GPIb/IIa Antagonists"
* compound of formula 25 *
see table 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Item 5 Application No
PCT/JP 97/00769

Information on patent family members

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9629309 A	26-09-96	AU 495296 A	08-10-96
WO 9508536 A	30-03-95	AU 7665794 A CN 1116847 A EP 0665912 A HU 73174 A ZA 9401350 A JP 8053415 A	10-04-95 14-02-96 06-09-95 28-06-96 10-05-95 27-02-96
EP 445796 A	11-09-91	CA 2037153 A IL 97401 A JP 2501252 B JP 4217652 A US 5438924 A US 5273982 A HR 930353 A	10-09-91 15-03-95 29-05-95 07-08-92 04-07-95 28-12-93 30-06-96
EP 512831 A	11-11-92	AU 647618 B AU 1611192 A BG 98194 A CA 2066064 A CN 1067883 A HU 66769 A JP 2531562 B JP 6098525 A NO 933999 A NZ 246609 A WO 9215955 A US 5452243 A US 5283585 A LT 475 A,B	24-03-94 12-11-92 30-09-94 08-11-92 13-01-93 28-07-95 04-09-96 18-01-94 03-11-93 27-04-95 12-11-92 03-10-95 25-01-94 25-10-94
WO 9525091 A	21-09-95	AU 2110195 A CA 2163027 A CN 1120922 A EP 0745545 A FI 955498 A NO 95609 A	03-10-95 21-09-95 31-07-96 11-12-96 15-01-96 05-01-96
WO 9511228 A	27-04-95	AU 7862794 A	08-05-95

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(21)

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2000-506524

(P2000-506524A)

(43)公表日 平成12年5月30日 (2000.5.30)

(51) Int.Cl.¹
 C 0 7 D 2 1 1 / 4 2
 A 6 1 P 7 / 0 2
 A 6 1 K 3 1 / 4 5 2 3

識別記号
 P 1
 C 0 7 D 2 1 1 / 4 2
 A 6 1 K 3 1 / 0 0
 3 1 / 4 4 5

テーマコード (参考)
 6 0 7 A
 6 1 0

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

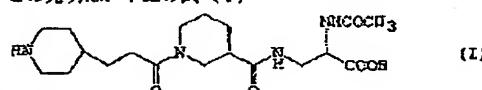
(21)出願番号 特願平9-532437
 (22)出願日 平成9年3月12日 (1997.3.12)
 (26)説明文提出日 平成10年7月14日 (1998.7.14)
 (26)国際出願番号 PCT/JP97/00769
 (27)国際公開番号 WO97/33869
 (27)国際公開日 平成9年9月18日 (1997.9.18)
 (31)優先権主張番号 96/2033
 (32)優先日 平成8年3月13日 (1996.3.13)
 (33)優先権主張国 南アフリカ (ZA)
 (31)指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP, KR, US

(71)出願人 藤沢薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
 (72)発明者 大久保 充
 兵庫県川辺郡猪名川町伏見台5-1-65
 (72)発明者 高橋 史江
 大阪府東大阪市豊屋西3-4-29
 (72)発明者 山中 駿夫
 大阪府大阪市旭区赤川1-4-5
 (72)発明者 加藤 通行
 京都府京都市西京区御陵大枝山町6-16-12

(54)【発明の名称】 フィブリノーゲン受容体拮抗剤であるN-[(R)-1-(3-(4-ビペリジル)プロピオニル)-3-ビペリジルカルボニル]-2(S)-アセチルアミノ-β-アラニン

(57)【要約】

この発明は、下記の式 (I)



(これは糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剤、血小板凝集阻害剤およびフィブリノーゲンの血小板への結合阻害剤である。) で表される β -アラニン誘導体、その製造方法、それを含有する医薬組成物、ならびにヒトまたは動物における明細書記載疾患の予防および/または治療方法に関するものである。

BEST AVAILABLE COPY

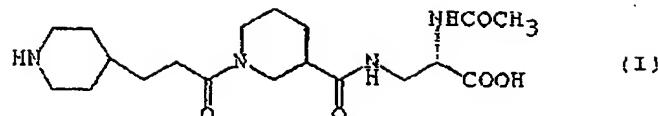
THIS PAGE BLANK (USPTO)

(2)

特袁2000-506524

【特許請求の範囲】

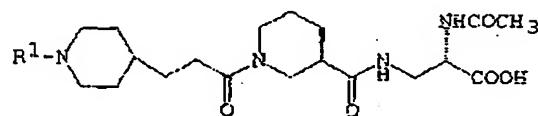
1. 式(1)



で表される化合物。

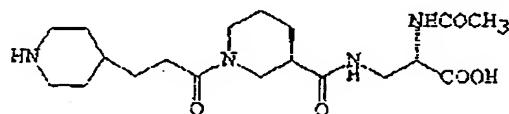
2. 請求項1に記載の化合物の製造法であって、

(i) 式



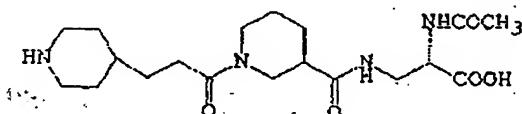
(式中、 R^1 はアミノ保護基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を、アミノ保護基の脱離反応に付して、式



で表される化合物を得る、

(i i) 式

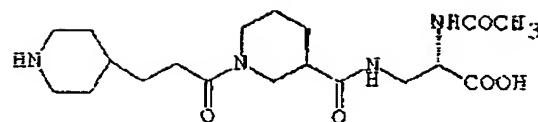


で表される化合物の塩を脱塩反応に付して、式

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(3)

特表2000-506524



を得ることを特徴とする前記製造法。

3. 医薬として許容される担体または賦形剤と共に、請求項1に記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

4. 請求項1に記載の化合物の医薬の製造への利用。

5. 請求項1に記載の化合物の医薬としての用途。

6. 請求項1に記載の化合物をヒトまたは動物に投与することからなる、血栓形成；再狭窄または再閉塞；血管手術、弁置換、体外循環または移植の場合における血栓形成；汎発性血管内凝固；血栓性血小板減少；本態性血小板増加；炎症；免疫疾患；または転移を要因とする疾患の予防および／または治療方法；または血栓溶解剤または抗凝血剤と共に用いる補助治療法。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

【発明の詳細な説明】

フィブリノーゲン受容体拮抗剤である $N - [(R) - 1 - \{ 3 - (4 - \text{ビペリジル}) \text{プロピオニル} \} - 3 - \text{ビペリジルカルボニル}] - 2 (S) - \text{アセチルアミノ} - \beta - \text{アラニン}$

技術分野

この発明は β -アラニン誘導体に関する。より詳しくは、この発明は、糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剤、血小板凝集阻害剤およびフィブリノーゲンの血小板への結合阻害剤である β -アラニン誘導体に関する。

背景技術

ヨーロッパ特許出願No. 512, 831 A1 には、フィブリノーゲン受容体拮抗剤が開示されている。

ヨーロッパ特許出願No. 445, 796 A2 には、血小板凝集阻害剤が開示されている。

発明の開示

この発明は β -アラニン誘導体に関する。より詳しくは、この発明は、糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剤および血小板凝集阻害剤である β -アラニン誘導体に関する。

動脈血栓などの血栓形成；動脈硬化；虚血性心疾患 [たとえば狭心症 (たとえば不安狭心症、切迫梗塞を含む不安定狭心症など)、心筋梗塞 (たとえば急性心筋梗塞など)、冠動脈血栓など]；虚血性脳疾患 [たとえば脳梗塞 (たとえば脳血栓 (たとえば急性脳血栓など)、脳塞栓症など)、一過性脳虚血 (たとえば一過性虚血発作など)、脳出血後の脳血管拡張 (たとえばクモ膜下出血後の脳血管拡張など)など]；肺血管疾患 (たとえば肺血栓、肺塞栓など)；末梢循環障害 [たとえば閉塞性動脈硬化、閉塞性血栓血管炎 (すなわちバージャー病)、レイノ病、糖尿病の合併症 (糖尿病性血管症、糖尿病性ニューロパシーなど)、静脈血栓 (たとえば深部静脈血栓など)など]などを要因とする疾患の予防および/または治療用の薬剤；

再狭窄および/または再閉塞、たとえば経皮経管冠動脈形成術 (PTCA) 後

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(5)

特表2000-506524

の再狭窄および／または再閉塞、血栓溶解剤（たとえば組織プラスミノーゲン活性剤（T P A）など）の投与後の再狭窄および／または再閉塞などの予防および／または治療用の薬剤；

血栓溶解剤（たとえばT P Aなど）または抗凝血剤（たとえばヘパリンなど）を用いる合併療法用の薬剤；

血管手術、弁置換、体外循環【たとえば外科手術（たとえば開心術、人工心肺など）、血液透析など】、移植などの場合における血栓形成の予防および／または治療用の薬剤；

汎発性血管内凝固（D I C）、血栓性血小板減少、本態性血小板増加、炎症（たとえば腎炎など）、免疫病などの予防および／または治療用の薬剤；

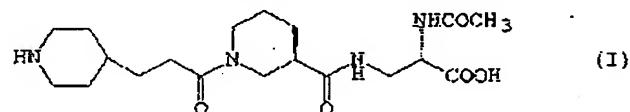
転移阻害用の薬剤；などとして有用である。

この発明の β -アラニン誘導体は、細胞接着の阻害剤として有用であると予想され、さらに汎発性血管内凝固（D I C）、血栓性血小板減少、本態性血小板増加、炎症（たとえば腎炎など）、免疫病などの予防および／または治療用の薬剤；

転移阻害用の薬剤；

などとして有用である。

この発明の目的 β -アラニン誘導体は下記の式（I）



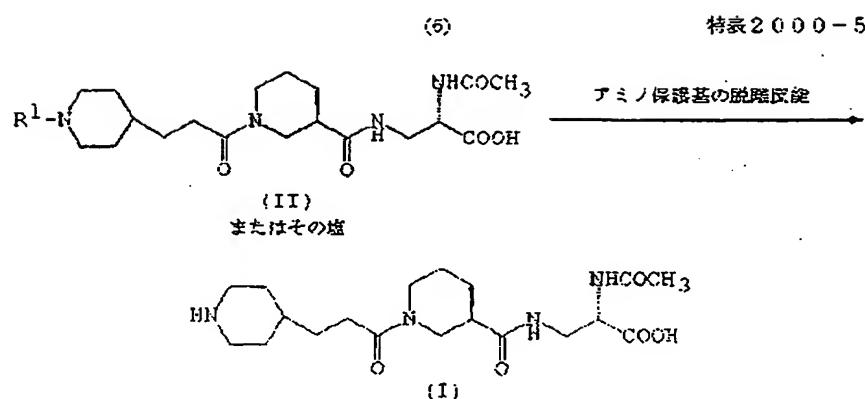
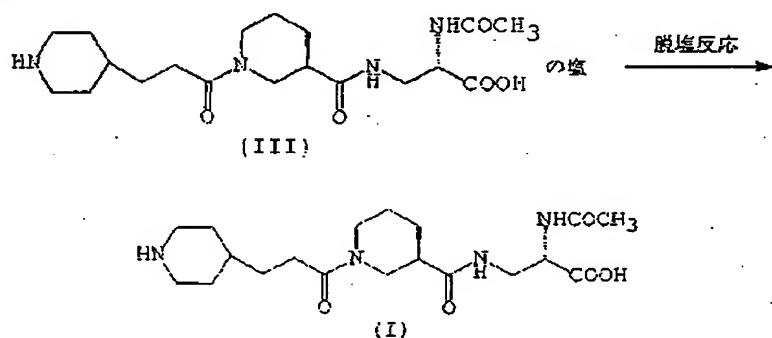
で表すことができる。

目的化合物（I）は下記の諸方法によって製造することができる。

製造法 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

特表2000-506524

製造法 2

(上記各式中、R¹はアミノ保護基である。)

化合物 (II) および (III) の好適な塩は、慣用の無毒の塩などの医薬として許容される塩であって、金属塩たとえばアルカリ金属塩【たとえばナトリウム塩、カリウム塩など】およびアルカリ土類金属塩【たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など】；アンモニウム塩；有機塩基塩【たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシリルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など】；有機酸付加塩【たとえば磷酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩など】；無機酸付加塩【たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩など】；アミノ酸との塩【たとえばアルギニン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など】；

THIS PAGE BLANK (USPTO)

などを挙げることができる。

この明細書の以上および以下の記述において、種々の定義の好適な例を次に詳細に説明する。

「低級」とは、特記ない限り、炭素原子数1ないし6を意味する。

「高級」とは、特記ない限り、炭素原子7ないし20個を有する基を意味する。

好適な「低級アルキル基」としては、直鎖または分岐状のもの、たとえばメチル、エチル、イソブロビル、ブロビル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ベンチル、イソベンチル、ヘキシル、イソヘキシルなどを挙げることができる。

好適な「アミノ保護基」としては、下記のアシル基、適当な置換基を1ないし3個有していてもよいアル(低級)アルキル(たとえばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチルなど)などの慣用の保護基、[5-(低級)アルキル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル](低級)アルキル[たとえば(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルなど]などを挙げることができる。

好適な「アシル基」および「アシル」としては、脂肪族アシル:芳香族アシ

ル;アリール脂肪族アシル;およびカルボン酸、炭酸、カルバミン酸から誘導された複素環脂肪族アシルなどを挙げることができる。

前記「アシル基」の好適な例としては、下記のものを挙げることができる。

脂肪族アシルとしては、たとえば

低級または高級アルカノイル(たとえばホルミル、アセチル、ブロバノイル、ブタノイル、2-メチルブロバノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルブロバノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイルなど):

低級または高級アルコキシカルボニル(たとえばメトキシカルボニル、エトキ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

シカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ベンチルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニルなど) :

低級または高級アルキルスルホニル (たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど) ;

低級または高級アルコキシスルホニル (たとえばメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなど) :などを挙げることができ、

芳香族アシルとしては、たとえば

アロイル (たとえばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなど) :

アル (低級) アルカノイル [たとえばフェニル (C_1-C_6) アルカノイル (たとえばフェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブタノイル、フェニルペンタノイル、フェニルヘキサノイルなど) 、ナフチル (C_1-C_6) アルカノイル (たとえばナフチルアセチル、ナフチルプロパノイル、ナフチルブタノイルなど) など] :

アル (低級) アルケノイル [たとえばフェニル (C_1-C_6) アルケノイル (たとえばフェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルベンテノイル、フェニルヘキセノイルなど) 、ナフチル (C_3-C_6)

6) アルケノイル (たとえばナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイルなど) など] :

アル (低級) アルコキシカルボニル [たとえばフェニル (C_1-C_6) アルコキシカルボニル (たとえばベンジルオキシカルボニルなど) など] :

アリールオキシカルボニル (たとえばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなど) ;

アリールオキシ (低級) アルカノイル (たとえばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニルなど) ;

アリールカルバモイル (たとえばフェニルカルバモイルなど) :

アリールチオカルバモイル (たとえばフェニルチオカルバモイルなど) :

アリールグリオキシロイル (たとえばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイルなど) :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

低級アルキルを1ないし4個有していてもよいアリールスルホニル（たとえばフェニルスルホニル、p-トリルスルホニルなど）；などを挙げることができ、

複素環アシルとしては、たとえば

複素環カルボニル：

複素環（低級）アルカノイル（たとえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環ブタノイル、複素環ペンタノイル、複素環ヘキサノイルなど）；

複素環（低級）アルケノイル（たとえば複素環プロペノイル、複素環ブテノイル、複素環ペンテノイル、複素環ヘキセノイルなど）；

複素環グリオキシロイルなど；などを挙げることができる。

前記の「複素環カルボニル」、「複素環（低級）アルキル」、「複素環（低級）アルケノイル」および「複素環グリオキシロイル」の好適な「複素環部分」および「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する、飽和または不飽和の單環または多環複素環基を挙げることができ、より好ましい複素環基としては、下記の複素環基

窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（好ましくは5または6員の）不飽和複素單環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、

ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（たとえば4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（たとえば1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど）など；

窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員（好ましくは5または6員）の飽和複素單環基、たとえばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニルなど；

窒素原子1ないし4個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、ジヒドロキノリル、インキノリル、インダゾリル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、ベンゾトリアゾリルなど；

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員（好

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ましくは5または6員)の不飽和複素单環基、たとえばオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル(たとえば1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど)など;

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の飽和複素单環基、たとえばモルホリニル、シドノニルなど;

酸素原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど;

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の不飽和複素单環基、たとえばチアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル(たとえば1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど)、ジヒドロチアジニルなど;

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の飽和複素单環基、たとえばチアゾリジニルなど;

硫黄原子1ないし2個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の不飽和複素单環基、たとえばチエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニルなど;

硫黄原子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど;

酸素原子1個を有する3ないし8員(好ましくは5または6員)の不飽和複素单環基、たとえばブリルなど;

酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和複素单環基、たとえばジヒドロオキサチイニルなど;

硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾチエニル、ベンゾジチイニルなど;

酸素原子1個および硫黄原子1ないし2個を有する不飽和縮合複素環基、たとえばベンゾオキサチイニルなど:などを挙げることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

前記のアシル部分としては、1ないし10個の同種または異種の適當な置換基、たとえば

低級アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピルなど）；

低級アルコキシ（たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなど）；

低級アルキルチオ（たとえばメチルチオ、エチルチオなど）；

低級アルキルアミノ（たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなど）；

シクロ（低級）アルキル【たとえばシクロ（C₃—C₆）アルキル（たとえばシクロヘキサノン、シクロヘキシルなど）】；

シクロ（低級）アルケニル【たとえばシクロ（C₃—C₆）アルケニル（たとえばシクロヘキセニル、シクロヘキサジエニルなど）】；

ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；アミノ：前記のアミノ保護基；ヒドロキシ：後記の保護されたヒドロキシ；シアノ；ニトロ；カルボキシ：保護されたカルボキシ；スルホ：スルファモイル；イミノ；オキソ；

アミノ（低級）アルキル（たとえばアミノメチル、アミノエチルなど）；カルバモイルオキシ；ヒドロキシ（低級）アルキル（たとえばヒドロキシメチル、1または2—ヒドロキシエチル、1または2または3—ヒドロキシプロピルなど）

などを有していてもよい。

好適な「保護されたヒドロキシ基」としては、前記のアシル、適當な置換基を1個以上有していてもよいフェニル（低級）アルキル（たとえばベンジル、4—メトキシベンジル、トリチルなど）、三置換されたシリル【たとえばトリ（低級）アルキルシリル（たとえばトリメチルシリル、第三級ブチルジメチルシリルなど）など】、テトラヒドロビラニルなどを挙げることができる。

「アミノ保護基」のさらに好ましい例としては、低級アルコキシカルボニルまたはアル（低級）アルコキシカルボニルを、最も好ましいものとしては、第三級ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルを挙げることができる。

製造法 1

目的化合物（I）は、化合物（II）またはその塩をアミノ保護基の脱離反応

THIS PAGE BLANK (USPTO)

に付すことによって製造することができる。

この反応は加水分解、還元などの慣用の方法で実施される。

加水分解は、塩基、またはルイス酸などの酸の存在下で実施されることが好ましい。

好適な塩基としては、無機塩基および有機塩基、たとえばアルカリ金属 [たとえばナトリウム、カリウムなど] 、アルカリ土類金属 [たとえばマグネシウム、カルシウムなど] 、それらの水酸化物または炭酸塩または重炭酸塩、トリアルキルアミン [たとえばトリメチルアミン、トリエチルアミンなど] 、ピコリン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エンなどを挙げることができる。

好適な酸としては、有機酸 [たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など] および無機酸 [たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素、臭化水素など] を挙げることができる。

三ハロゲン化酢酸 [たとえばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など] などのルイス酸を用いる脱離は、カチオン捕捉剤 [たとえばアニソール、フェノールなど] の存在下で行うのが好ましい。

この反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒、たとえば水、アルコール [たとえばメタノール、エタノールなど] 、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合物、または他の溶媒中で行われる。液体の塩基または酸もまた溶媒として使用できる。反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。

脱離反応に適用される還元方法としては、化学還元および触媒還元を挙げることができ、化学還元に用いられる好適な還元剤としては、金属 [たとえば銀、亜鉛、鉄など] または金属化合物 [たとえば塩化クロム、酢酸クロムなど] と有機酸または無機酸 [たとえば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸など] との組合せを挙げることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

触媒還元に用いられる好適な触媒としては、白金触媒【たとえば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線など】、パラジウム触媒【たとえばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム炭、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸パリウム、パラジウム-炭酸パリウムなど】、ニッケル触媒【たとえば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケルなど】、コバルト触媒【たとえば還元コバルト、ラネーコバルトなど】、鉄触媒【たとえば還元鉄、ラネー鉄など】、銅触媒【たとえば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅など】などの慣用のものを挙げることができる。

還元は、通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、たとえば水、メタノール、エタノール、プロパンノール、N, N-ジメチルホルムアミドなど、またはそれらの混合物中で行われる。さらに、化学還元で用いられる前記の酸が液体である場合、それらもまた溶媒として使用できる。また、触媒還元で用いられる好適な溶媒は、前記の溶媒、および他の慣用の溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなど、またはそれらの混合物であってもよい。

この還元の反応温度は特に限定されず、通常、冷却ないし加温下で行われる。上記のようにして得られた目的化合物(I)が塩の形態である場合、それは慣用の方法で遊離形態に変換できる。

製造法2

目的化合物(I)は、化合物(III)を脱塩反応に付すことによって製造することができる。

この反応は、中和、再結晶、脱塩樹脂カラムクロマトグラフィーなどの慣用の方法によって実施される。

前記の製造法1および2によって得られた化合物は、粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿などの慣用の方法によって分離し、精製することができる。

目的化合物(I)は、溶媒和化合物【たとえば包接化合物(たとえば水和物など)】であってもよい。

目的化合物(I)は結晶質であるので、安定しており、取り扱いやすい。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

目的化合物（I）の有用性を示すために、化合物（I）の薬理試験データを以下に示す。

試験1：血小板へのフィブリノゲン結合

試験化合物

実施例1の化合物

試験方法

洗浄ヒト血小板をゲル滤過により血小板多血漿から調製した。洗浄血小板を、 $20 \mu M$ ADPで10分間活性化し、0.8%バラホルムアルデヒドで30分間固定した。次に血小板を、遠心分離により洗浄し、2 mM塩化カルシウムおよび1 mM塩化マグネシウムを含むHEPESタイロード緩衝液に懸濁した。

$10 \mu g/ml$ FITCフィブリノーゲンおよび試験化合物を用いて、 $350 \mu l$ の血小板を最終濃度 $2 \times 10^6/ml$ でインキュベートした。反応物を室温で30分間放置した。FACScanフローサイトメーターを用いて、結合フィブリノーゲンのFITC蛍光を測定した。

50倍過剰無標識フィブリノーゲンの存在下で、結合を差し引いて、特異結合を計算した。結果をIC₅₀値、すなわち結合を50%阻害するに要する用量で

表した。

試験結果

試験化合物 IC₅₀

(1) 1.6×10^{-5}

この発明の医薬組成物は、目的化合物（I）を有効成分として、直腸内、肺内（鼻または口腔吸入）、鼻内、眼内、外用（局所塗布）、経口または非経口（皮下、静脈内および筋肉内を含む）投与または吸入に適した有機または無機の担体または賦形剤と共に含有する医薬製剤の形態、たとえば固体、半固体または液体の形態で用いることができる。

有効成分を、たとえば通常の無毒の医薬として許容される担体と共に配合し、錠剤、ペレット剤、トローチ、カプセル剤、坐剤、クリーム、軟膏、エアロゾル剤、吸入用散剤、液剤、乳剤、懸濁剤および用途に適した他の形態としてもよい

THIS PAGE BLANK (USPTO)

。さらに、必要に応じて、補助剤、安定化剤、増粘剤、着色剤および香料を使用してもよい。

目的化合物（I）は、疾患の経過または症状に対して所望の効果をもたらすに十分な量が医薬組成物に含有される。

この発明の医薬組成物は、この技術分野における慣用の方法によって製造できる。薬剤の生物学的利用能を改善するために、この技術分野で一般的に使用される技術を、必要に応じて、この発明の医薬組成物に適用してもよい。

医薬組成物をヒトまたは動物に投与する場合、静脈内投与（静脈内注射を含む）；筋肉内投与；肺内投与または経口投与；または計量式用量吸入器、噴霧器または乾燥粉末吸入器からのエアロゾル剤の吸入により投与するのが好ましい。

目的化合物（I）の治療有効用量は、治療を受ける個々の患者の年齢および症状により変動し、左右されるが、一般的には、静脈内投与の場合、ヒトまたは動物の体重1kgに対して1日当たり0.001ないし100mgの目的化合物（I）を、筋肉内投与の場合、ヒトまたは動物の体重1kgに対して1日当たり0.001ないし100mgの目的化合物（I）を、経口投与の場合、ヒトまたは動物の体重1kgに対して1日当たり0.001ないし200mgの目的化合物（I）を、ヒトまたは動物における前記の疾患の予防および／または治療のために投与すればよい。

下記の実施例は、この発明をさらに詳しく説明するために示したものである。

実施例 1

N-[(R) - 1 - {3 - [(1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ピペリジル) プロピオニル] - 3 - ピペリジルカルボニル} - 2 (S) - アセチルアミノ - β -アラニン (0.5g)、1N塩酸 (0.94ml) と 10% Pd-C (0.1g) のテトラヒドロフラン (5ml) 中の混合物を、大気圧下で2時間水素化した。触媒を濾過により除去し、滤液を真空中で濃縮した。残留物を水に溶解し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で中和し、イソプロパノール：水 = (1:1) を溶離溶媒とする HP-20樹脂を用いて脱塩後、凍結乾燥し、エタノールから再結晶して、N-[(R) - 1 - {3 - (4 - ピペリジル) プロピオニル} - 3 - ピ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(15)

特表2000-506524

ペリジルカルボニル] - 2 (S) - アセチルアミノ - β -アラニン (0.34 g
、91.0%) を白色結晶として得た。

IR (KBrペレット) : 2943, 2862, 1608 cm⁻¹

NMR (D₂O, δ) : 1.31-1.88 (8H, m), 1.94-2.03 (4H, m),
2.03 (3H, s), 2.39-2.54 (3H, m), 2.80-3.05 (3H, m), 3.19-3.48
(5H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.81-3.95 (1H, m), 4.18-4.34 (1H,
m), 4.36-4.41 (1H, m)

元素分析 : C₁₉H₃₂N₄O₅ · 1.6H₂O

計算値 C 53.66, H 8.34, N 13.17

実測値 C 53.63, H 8.56, N 13.03

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(17)

特表2000-506524

[国際調査報告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Dates and Application No. PCT/JP 97/00769
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D211/42 A61K31/455		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
European documentation searched (Classification system followed by classification system) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than European documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data been considered during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 96 29309 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 26 September 1996 see claims 1,11-15; example 146 ---	1-6
X	WO 95 08536 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 March 1995 * Example 26(6) * see claims 1,13-17 ---	1-6
Y	EP 0 445 796 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 11 September 1991 cited in the application * entire document *	1-6
Y	EP 0 512 831 A (MERCK & CO., INC.) 11 November 1992 cited in the application * entire document *	1-6
-/-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier documents published on or after the international filing date</p> <p>"U" documents which may have doubts on novelty claimed or only in a limited field, the publication date of which is earlier than the claimed invention</p> <p>"O" documents referring to so called distinctions, e.g. embodiment or other areas</p> <p>"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		
<p>Date of the actual completion of the international search 24 June 1997</p> <p>Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 1813 Patentlan 2 NL - 2280 RY Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2046, Fax. 31-651 000 02, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Date of mailing of the international search report 18.07.97</p> <p>Authorized officer: Hertz, C</p>

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1995)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(18)

特表2000-506524

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Item of Application No
PCT/JP 97/08769

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 95 25091 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) 21 September 1995 see claim 1; example 8 ***	1-6
Y	WO 95 11228 A (SUNTOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 27 April 1995 * entire document * ***	1-6
Y	B100RG. MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 20, 1996, pages 2371-2376, XPG00572765 W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Solid-phase parallel synthesis applied to lead optimization: discovery of potent analogues of the GPIIb/IIIa antagonist RWJ-58042" * compound of formula 1, 17, 18 * see table 1 ***	1-6
Y	J. MED. CHEM., vol. 38, no. 10, 1995, pages 1582-1592, XPG00572765 W. J. HOEKSTRA ET AL.: "Design and Evaluation of Nonpeptide Fibrinogen gamma-Chain Based GPIIb/IIIa Antagonists" * compound of formula 25 * see table 2 ***	1-6

Form PCT/ISA/110 (accrual of second kind) (1 July 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)

特表2000-506524

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

Date of Application No.
PCT/JP 97/00769

Parent document cited in search report	Publication date	Parent family members		Publication date
WO 9629309 A	26-09-96	AU	4954296 A	03-10-96
WO 9508536 A	30-03-95	AU	7665794 A	19-04-95
		CN	1116847 A	14-02-96
		EP	0669912 A	06-09-95
		HU	73174 A	28-06-96
		ZA	9407350 A	10-05-95
		JP	8053415 A	27-02-96
EP 445796 A	11-09-91	CA	2037153 A	19-09-91
		IL	97401 A	15-03-95
		JP	2561252 B	29-05-96
		JP	4217652 A	07-08-92
		US	5430024 A	04-07-95
		US	5273982 A	28-12-93
		HR	930353 A	30-05-96
EP 512831 A	11-11-92	AU	647618 B	24-03-94
		AU	1611192 A	12-11-92
		BG	98194 A	30-09-94
		CA	2068064 A	08-11-92
		CN	1067883 A	13-01-93
		HU	65769 A	28-07-95
		JP	2531562 B	04-09-96
		JP	6009525 A	18-01-94
		NO	933999 A	05-11-93
		NZ	242609 A	27-04-95
		WO	9219595 A	12-11-92
		US	5455243 A	03-10-95
		US	5281585 A	25-01-94
		LT	475 A,B	25-10-94
WO 9525091 A	21-09-95	AU	2119195 A	03-10-95
		CA	2163027 A	21-09-95
		CH	1128022 A	31-07-96
		EP	0746545 A	11-12-96
		FI	955498 A	15-01-96
		NO	954503 A	06-01-96
WO 9511228 A	27-04-95	AU	7362794 A	08-05-95

Form PCT/IS/A/218 (revised family search) (July 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(20)

特表2000-506524

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Date	of Application No
PCT/JP 97/00769	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9511228 A		CA 2174516 A CN 1138322 A EP 0725859 A	27-04-95 18-12-96 07-08-96

Form PCT/ISA/10 (Continued Family Search) (2nd Ed. 1992)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)